Lane Medical Library

Aus der medizinischen und Nervenklinik der Universität Jena
Direktor: Prof. Dr. W. H. Veil.

Ephedrinwirkung auf die Magen-Darmtätigkeit

Klinisch-experimentelle Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Thüringischen Landesuniversität Jena

Vorgelegt von

Fanny Trachtenberg

aus Leningrad.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Thüringischen Landesuniversität zu Jena.

Gutachter: Prof. Dr. W. H. Veil
Prof. Dr. F. Lommel

Jena, 1. August 1930.

Prof. Dr. E. Giese
z. Zt. Dekan.

Ich versichere hiermit an Eidesstatt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne fremde Hilfe, nur unter Benutzung der angegebenen Literatur und Materials angefertigt habe.

Jena, im Juli 1928. Fanny Trachtenberg.

Sonderabdruck
aus Archiv für Verdauungskrankheiten. Bd. XLVIII (1930), Heft 1/2.
Verlag von S. Karger in Berlin NW 6.

VI.

(Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Jena [Direktor: Prof. Dr. *W. H. Veil*].)

Ephedrinwirkung auf die Magen-Darmtätigkeit.

(Klinisch-experimentelle Untersuchungen.)

Von

F. TRACHTENBERG,
Volontärassistentin.

(Mit 4 Textabbildungen und 7 Kurven.)

I. Einleitung.

In der Therapie der funktionellen Magenerkrankungen sowie des „organischen" Ulkusleidens spielen bekanntlich die vegetativen Gifte eine wichtige Rolle. Sind doch die mannigfachsten Magenbeschwerden und Funktionsanomalien durch Gleichgewichtsstörungen oder auch abnorme Reaktionen im vegetativen Nervensystem bedingt. Die von jeher schon bekannte Atropintherapie hat *von Bergmann* auf theoretische Grundlagen gebracht und weiter ausgebaut. Die vaguslähmende Wirkung des Medikaments hat die systematische Atropinkur in vielen Ulkusfällen wie auch bei Vagusreizzuständen des Magens (Hypertonie, Hyperperistaltik und Hypersekretion) als wirksam und heilsam erwiesen.

In der neueren Zeit haben *Veil* und *Heilmeyer* die Digitalis in die Magentherapie eingeführt. Aus eingehenden Studien an verschiedenen Organen haben sie die Annahme zu begründen vermocht, daß die Wirkung des altbekannten Herzmittels am Vagus selbst liegt und zwar im Sinne einer Vagusreizung. „Diese Hypothese wird noch wesentlich gestützt, wenn wir das reine Vagusbild sehen, das der Magen nach der Digitalisierung darbietet" (*Veil* und *Heilmeyer*). Das typische Röntgenbild zusammen mit „der Förderung der Sekretion eines salzsäurehaltigen Magensaftes" veranlaßte die Autoren aus ihren Untersuchungen therapeutische Schlüsse zu ziehen. In der Medizinischen Klinik zu Jena verordnen wir bei Fällen von Magenatonie mit verzögerter Entleerung und mit niederen Aziditätswerten eine Digitaliskur, die gute Erfolge zeitigt. (Im experimentellen Teil wollen wir eine ausgesprochene Digitalisausheberungskurve bringen.) Es

schwinden dabei nicht nur die subjektiven Beschwerden, sondern auch der Röntgenbefund wie die Ausheberungskurve nähern sich nach vollendeter Therapie der Norm. „Die Nachwirkung erstreckt sich . . . . . über eine lange Zeit, mitunter über Wochen und Monate." (*Veil* und *Heilmeyer*.)

Nun liegt noch eine ganze Reihe von Magenfunktionsstörungen vor, die auf eine Vagusübererregbarkeit oder vielleicht Sympathikusinsuffizienz schließen lassen und die auf Atropin gar nicht oder nur ungenügend ansprechen. Das Sympathikusreizmittel — Adrenalin — spielt in der Magentherapie keine Rolle wegen der Flüchtigkeit seiner Wirkung und unverhältnismäßig großen Nebenerscheinungen bei höheren Dosen. Auf der Suche nach einem wirksamen Adrenalinersatz veranlaßte mich Herr Prof. *Veil*, die Wirkung von Ephedrin, das uns an der Klinik rein empirisch in zahlreichen klinisch different liegenden Fällen starke und eindeutige Wirkungen ergeben hatte, am menschlichen Magen zu studieren.

II. Ephedrin.

Wirkungsmechanismus.

Seit 1923 ist über Ephedrin viel gearbeitet und geschrieben worden. Seine Strukturformel wurde ermittelt, die synthetische Herstellung ist auch bereits gelungen. Es liegen zahlreiche tierexperimentelle Forschungen über die Ephedrinwirkungen vor. Zahlreiche Abhandlungen über klinische Anwendungsmöglichkeiten und therapeutische Resultate sind erschienen. Insbesondere ist die blutdrucksteigernde Wirkung bei Hypotonien und Vasomotorenschwäche und die Erschlaffung der Bronchialmuskulatur bei asthmatischen Zuständen studiert und therapeutisch ausgewertet worden. Auch die zentrale Anregung der Atmung (bei Scopolamin-Morphiumgaben) ist in der psychiatrischen und chirurgischen Praxis bekannt. Es sei hier deswegen nur auf den Wirkungsmechanismus des Alkaloids näher eingegangen, was zum weiteren Verständnis unserer Untersuchungsergebnisse von Wichtigkeit ist.

Schon 1881 hat *Günsburg* die Ansicht ausgesprochen, daß die von ihm nach Ephedrin- (bzw. Pseudoephedrin)-Gaben beobachtete Mydriasis sowie Erweiterung der Lidspalte und leichter Exophthalmus auf eine Sympathikusreizung zu beziehen sind. Er konnte schon damals überzeugend die Irrtümlichkeit der de *Vries*schen Annahme beweisen, der die Ephedrinmydriasis als eine „leichte" Oculomotorius- und „vollkommene" Irismuskulaturlähmung deutete. Die neueren Autoren stehen alle auf dem Standpunkt der sympathikotropen Wirkung des Mittels, es herrschen nur noch Meinungsverschiedenheiten, an welcher Stelle des Nervenapparates

der Reiz angreift: an den Ganglien, am peripheren Nerven, an der Nervenendigung oder an der sympathischen Zwischensubstanz der Muskelzelle selbst. Als einziger nimmt *Nagel* an, daß das Ephedrin in erster Linie die glatte Muskelzelle selbst angreift und daß sein sympathikotroper Anteil (dessen Wirkung auf die Vasokonstriktoren, Blutzuckerspiegel u. a. er selbst zugibt) viel geringer ist. Er gründet seine Annahme gerade auf die Magendarmwirkung des Mittels, darum wollen wir seine Ausführungen im weiteren Kapitel im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen behandeln. *Chen* und *Schmidt* streiten die Ephedrinwirkung auf die glatte Muskelzelle ab. Sie sehen seinen Wirkungsmechanismus in der Hauptsache in der Reizung der Sympathikusendigungen. Nur am Herzen, meinen sie, ist die unmittelbare Wirkung auf die Muskelfasern wohl mit im Spiele. *Kreitmair* weist mit Recht auf die Unmöglichkeit der Trennung zwischen Nervenwirkung und direkter Muskelbeeinflussung bei den vegetativen Giften hin. Auf dem Wege der neuromuskulären Zwischensubstanz „durch Kolloidbeeinflussung" wird eine „Verteilungsänderung der Elektrolyte" herbeigeführt, „was für den Effekt entscheidend ist". Er nimmt eine zweiphasische Wirkung des Mittels an, indem in der ersten Phase die Sympathikuswirkung zum Vorschein kommt, die in der zweiten Phase der Parasympathikuserregung Platz macht. Auch *Veršinin* spricht sich für die zweiphasische Wirkung des Ephedrins aus. Diese zweiphasische Wirkung der vegetativen Gifte ist durch neuere Forschungen für viele Substanzen geklärt worden. *Veil* und *Heilmeyer* haben dieses für die vagotrope Digitalis, *Kylin* für das Adrenalin bewiesen, ob dafür die Alkalose bzw. die Azidose im Blute und an der Zellgrenze verantwortlich zu machen ist, soll an dieser Stelle nicht erörtert werden.

Der Unterschied zwischen Ephedrin- und Adrenalinwirkung soll demnach darin bestehen, daß beim Ephedrin die Reizschwellen für den Sympathikus und Parasympathikus näher beeinander liegen als beim Adrenalin (*Kreitmair*). Damit werden die Tatsachen erklärt, daß Ephedrin am Herzen bei kleineren Dosen Beschleunigung und bei größeren Verlangsamung, am Darm bei kleineren Dosen Hemmung und bei größeren Erregung und schließlich am Kaninchenuterus nach Ergotaminvorbehandlung keine Umkehr der Wirkung herbeiführt.

Für uns ist die erste Grundphase, die sympathicotrope in der Ephedrinwirkung maßgebend, ebenso wie bei der Digitalis die vagotrope Phase. Die an größere, ja manchmal toxische Dosen gebundene zweite Phase ist für unser therapeutisches Handeln ohne positive Bedeutung.

Inzwischen hat die Firma Merck ein synthetisches Präparat von gleicher Konstitution unter dem Namen Ephetonin in den Handel gebracht. Zu Versuchszwecken haben wir ausnahmslos Ephedrin Merck in Tabletten à 0,05 und zu subkutanen Injektionen in Ampullen à 0,05 gebraucht. Therapeutisch geben

wir jetzt auch Ephetonin mit fast gleichem Erfolg. Die Ephetoninwirkung scheint etwas schwächer zu sein, zeigt aber dafür weniger Nebenerscheinungen.

III. Erfahrungen anderer Autoren mit Ephedrin.

Bevor wir in die Besprechung unserer Versuchsergebnisse eintreten, sollen an dieser Stelle die Erfahrungen anderer Autoren über die Magen-Darmwirkung des Ephedrins angeführt werden.

Von *Amatsu* und *Kubota* wurde im Tierexperiment die hemmende Wirkung des Ephedrins auf den isolierten Katzen- und Kaninchendarm zuerst beschrieben. *Chen* und *Schmidt*, *Fujii* und *Miller* konnten diese Beobachtungen voll bestätigen. Auch *Rudolf* und *Graham* sahen eine Verminderung der Darmbewegungen. Diesen eindeutigen Ergebnissen steht die Arbeit von *Nagel* gegenüber, der Katzen- und Kaninchendarm in der Versuchsanordnung nach *Magnus* untersuchte. „Schon der unbeeinflußte, normal schreibende Katzendarm erfährt durch Ephedrin eine Tonussteigerung, was sich in einer starken Erhebung der Exkursionen bei unveränderter Peristaltik zeigt" schreibt *Nagel*. Auf den durch Adrenalin gelähmten Darm wirkt Ephedrin antagonistisch, es hebt die Lähmung auf und vermag sogar den Tonus zu erhöhen. Diese Beobachtung führt *Nagel* auf die direkte Erregung der glatten Muskelzelle, die einzig die Ephedrinwirkung auf den Darm beherrschen soll, zurück.

Der Widerspruch mit allen anderen Arbeiten, die vor der Publikation von *Nagel* erschienen sind, macht zunächst stutzig. Wenn wir aber erfahren, daß auch *Kreitmair*, der 1927 seine Arbeit publizierte und die Beobachtungen von *Nagel* bereits kannte, eine Erschlaffung, starke Herabsetzung der Peristaltik und Lähmung der Pendelbewegungen" nach Ephedrin-, ebenso wie nach Adrenalingaben, gesehen und erst bei hohen Konzentrationen „eine leichte Steigerung des Tonus mit geringer Zunahme der Peristaltik" beobachtet hat, so muß wohl die Erklärung der *Nagel*schen Ergebnisse an anderen Faktoren liegen, als er selbst es annimmt.

Kreitmair erklärt in Übereinstimmung mit anderen Autoren die antagonistische Wirkung des Ephedrins in hohen Konzentrationen durch den zweiphasischen Charakter seiner Wirkung, der ja vielen vegetativen Giften gemeinsam ist. Die erste Phase, die sympathikotrope, ist aber nicht nur deutlich vorhanden, sondern stellt die Grundphase der Ephedrinwirkung vor, indem die vagotrope Phase an viel höhere, manchmal sogar toxische Dosen gebunden ist und viel weniger deutlich und ausgeprägt in Erscheinung tritt. Daß eine Erregung der glatten Muskelzelle selbst bei der Ephedrinwirkung mit im Spiele sein kann, wird noch von anderen Autoren zugegeben. Die Frage aber ist wohl sehr schwer zu entscheiden, da die Trennung in Nerven- und Zellgifte in der neueren Zeit eine große Einschränkung erfahren hat (s. Kap. II: Ephedrin). *Nagel* geht aber noch weiter in seinen Behauptungen: „Es gelang niemals, selbst durch wesentlich verdünntere Lösungen des Ephedrins (1 : 90000) etwa einen sympathischen Anteil seiner Wirkung auf den Dünndarm zum Vorschein zu bringen." Woran es liegt, daß in der Versuchsanordnung *Nagels* die sympathikotrope Wirkung des

Ephedrins am Magendarm überhaupt nicht zum Vorschein kommt, ist schwer zu entscheiden. Alle anderen Autoren haben die sympathikotrope Phase im Vordergrunde der Ephedrinwirkung stehen sehen und auch unsere Versuche, die wir noch weiter mit Röntgenbildern belegen wollen, haben sie bestätigt.

Es sei aber an die Untersuchungen der *Bickel*schen Schule erinnert, die nachweisen konnten, „daß schon am isolierten Darm ohne degenerierte extraintestinale Nerven, im Gegensatz zu dem Darm im intakten normalen Körper Adrenalin eine sehr leichte exzitomotorische Wirkung haben kann." (*Kuroda.*) So sind auch die Beobachtungen *Nagels*, der ja auch am isolierten Darm gearbeitet hat, in Einklang mit Erfahrungen anderer Autoren über Adrenalin zu bringen und können das Fehlen der sympathikotropen Wirkung des Ephedrins auf den Darm noch nicht beweisen. Auch am menschlichen Magen haben wir (ebenso *Pollak* und *Robitschek*), wie weiter unten ausgeführt werden soll, nach Ephedringaben unmittelbar eine kurze Erregungsphase auftreten sehen.

Wir sind auf die Ausführungen *Nagels* etwas genauer eingegangen, weil sein Standpunkt in vielen klinischen Arbeiten wiedergegeben wird, ohne am Menschen nachgeprüft zu werden. Es liegen überhaupt nur ganz spärliche Mitteilungen in der klinischen Literatur über die Magen-Darmwirkung des Ephedrins vor.

Heß berichtet in der Medizinischen Gesellschaft der Oberlausitz über darmerregende Wirkung des Ephedrins bei einem Fall von paralytischen Ileus. Leider fanden wir keine weiteren Angaben über die Entstehung und Verlauf dieses Falles. *Heß* selbst, obwohl er die erregende Wirkung des Mittels wiederholt beobachtet haben will, hält es noch für unmöglich, bei dem gegenwärtigen Stand der Untersuchungen ein abschließendes Urteil abzugeben. *Gutmann*, der Ephetonin zur Behandlung von Asthma bronchiale verordnete, hat bei etwas höheren Dosen in einigen Fällen „unangenehme Magenerscheinungen" gesehen. Um dieser Tatsache nachzugehen, untersuchte er den Magen mittels Ausheberung und fand „eine starke Verminderung der Säurewerte des Magens bis zum Säuredefizit". Da er wohl nach der üblichen *Boas*schen Probefrühstücksmethode und nicht fraktioniert untersuchte, läßt sich nicht entscheiden, ob es sich bei seinen Fällen um echte Aziditätssenkung oder nur „scheinbare", durch Entleerungsverzögerung vorgetäuschte handelte. Beides hätte auf jeden Fall unseren Ergebnissen entsprochen. *Gutmann* selbst nimmt an, daß viele Asthmatiker zum verminderten Säuregehalt des Magens neigen.

Am ausführlichsten sind die Beobachtungen von *Pollak* und *Robitschek*, die sie vor dem Röntgenschirm gemacht haben. „Gibt man nach Füllung des Magens mit Kontrastbrei innerlich 20 Tropfen einer 10 %igen Ephedrinlösung, so beobachtet man alsbald, gewöhnlich nach einer halben bis einer Minute, eine tiefeinschneidende Peristaltik, die auch zur Austreibung von Barium in das Duodenum führt." „Ob sich diese Anregung der Peristaltik auch therapeutisch verwenden läßt, etwa bei Fällen von Atonie und Ptose des Magens, bedarf noch des Studiums" (*Pollak* und *Robitschek*). Wir können die Beobachtungen von *Pollak* und *Robitschek* vor dem Röntgenschirm voll bestätigen, nur haben wir bei fortgesetzten

Durchleuchtungen und Aufnahmen auch noch andere Phasen der Magentätigkeit gesehen und diese haben uns zu ganz anderen Schlüssen geführt.

Nach Abschluß dieser Arbeit sind noch zwei andere Untersuchungen über die Magenwirkung des Ephedrins erschienen. Über die Veröffentlichung von *Scholz* und *Mohos* wollen wir im Zusammenhang mit unseren Röntgenuntersuchungen berichten. Hier sei nur noch die Arbeit von *Takacs* angeführt. *Takacs* beobachtete bei allen seinen Fällen eine Entleerungsverzögerung unter Ephedrinwirkung. In bezug der Säuresekretionsbeeinflussung aber hat er zwei Gruppen von Fällen aufstellen können. Die einen („Sympathikotoniker") reagieren auf Ephedrin mit Erniedrigung der Salzsäurekonzentration, die anderen („Vagotoniker") dagegen antworten mit starker Erhöhung der Säurewerte. *Takacs* gibt seinen Ergebnissen folgende Erklärung. Da, wie bekannt, die Reizschwelle für den Sympathikus und Parasympathikus bei Ephedrin ganz nahe beieinander liegen und da bei Vagotonikern der Parasympathikus eine erhöhte Reizbereitschaft bietet, tritt nur die vagotrope Wirkung in Erscheinung und überkompensiert die sympathikotrope. Es ist nur aus den Ausführungen nicht klar ersichtlich, warum bei der Motilität immer nur die sympathikotrope Wirkung (Entleerungsverzögerung) auch bei Vagotonikern zutage tritt. Bei der Sekretion dagegen, wo die Verhältnisse viel komplizierter liegen und noch lange nicht so klargelegt sind, bald die eine, bald die andere Komponente vorwiegt. Die oben gegebene Erklärung müßte ja für die motorische wie auch die sekretorische Funktion zutreffen. Wir haben unsere Patienten nicht in Vagotoniker und Sympathikotoniker eingeteilt, wie ja überhaupt diese Einteilung in der neueren Zeit immer mehr zurücktritt. Man spricht eher von Gleichgewichtsstörungen, von einer Labilität im vegetativen Nervensystem, allgemein von vegetativ stigmatisierten Individuen, weil ja die klinische Erfahrung gezeigt hat, daß es keine reine Bilder von Vago- oder Sympathikotonie gibt und daß eher kombinierte Gleichgewichtsstörungen in beiden Systemen vorliegen.

IV. Experimenteller Teil.

Es wurden Untersuchungen an 27 Patienten durchgeführt, die sich nach Art ihrer Erkrankung folgendermaßen verteilen: 12 funktionelle Magenbeschwerden, davon 7 hyperazide und 5 normazide, 10 Ulcus duodeni, 1 Ulcus ventriculi, 1 Gastrektasie, 1 Cholezystitis, 1 Herzneurose, 1 Syringomyelie. Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 20 und 57 Jahren.

Gemäß der Aufgabe unserer Untersuchungen bevorzugten wir die hyperaziden oder auch normaziden Magen. Achylien, Anaziditäten und Subaziditäten haben wir aus unserem Material ausgeschlossen. Es wurden an jedem Patienten zunächst eine Ausheberung (*Standardversuch*) vorgenommen und danach innerhalb 3—4 Tagen eine zweite mit Ephedringaben (*Ephedrinversuch*).

Die Methodik der fraktionierten Magenausheberung mit

Verweilsonde, die wir allgemein an der Klinik verwenden, ist von *Heilmeyer* angegeben worden. Wir verabreichen einen 5% igen Alkoholprobetrunk, der mit 0,5% iger Indigokarminlösung gefärbt ist (APF). Die Titration erfolgt mit 1/10 n-Natronlauge (Indikatoren: Dimethylamidoazobenzol und Phenolphthalein). Chlorgehalt wird nach *Vollhard* bestimmt. Zu kolorimetrischen Untersuchungen benutzen wir das Autenrieth-Kolorimeter. Die kolorimetrische Bestimmung der Verdünnung findet sofort nach der Untersuchung statt, da sich der Farbstoff nach längerem Stehen in stark sauren Magensäften zersetzt. Die Berechnung der Salzsäure — wie der Chlorkonzentration des reinen Magensaftes aus dem Verdünnungsgrad und dem Aziditätswert, bzw. Chlortitrationswert — geschieht nach der von *Heilmeyer* angegebenen Formel:

$$\text{HCl Konzentration in Prozenten} = \frac{A}{V} \cdot 0{,}365$$

$$\text{Chlorkonzentration in Prozenten} = \frac{Cl}{V} \cdot 0{,}355,$$

wobei A = Aziditätsgrad, Cl = Chlortitrationswert im Mageninhalt und V = Verdünnungsgrad (kolorimetrisch bestimmt) angeben.

a) *Entleerungszeit. Azidität.*

Da die Angaben über die Wirkungsdauer von Ephedrin auf den Magen-Darmkanal in der Literatur fehlten, gingen wir zunächst daran, diese zu bestimmen, um die Ergebnisse unserer Versuche werten zu können. Wir machten verschiedene Vorversuche mit Ephedringaben unmittelbar, eine, zwei und drei Stunden vor dem APF. Dabei ermittelten wir, daß die Ephedrinwirkung drei bis vier Stunden anhält, was mit den Blutdruckversuchen anderer Autoren übereinstimmt. Die Wirkung verläuft gleichmäßig und klingt allmählich ab. Auch die eventuellen Nebenerscheinungen fallen in den Bereich dieser Zeit.

Aus Raummangel gehen wir hier auf unsere Vorversuche nicht ein. Ihre Resultate waren ganz eindeutig und standen in vollem Einklang mit den unten angeführten Versuchen, in denen das Ephedrin per os oder subkutan gewöhnlich eine und zwei Stunden oder unmittelbar und eine Stunde vor dem APF gegeben wurde. In der Tabelle I ist die Zeit und die Größe der Gaben vermerkt.

Überblicken wir nun die Fälle in der Tabelle I, so fällt auf,

daß sie alle im Ephedrinversuch eine *Entleerungsverzögerung* dem Standardversuch gegenüber zeigen. Bei unserem APF gilt die Entleerungszeit von 60 bis 80 Minuten für normal.

Tabelle I.

Nr.	Name	Entleerungszeit		Entleerungsverzögerung		Ephedringabe	Zeit vor dem APF
		St.	E.	absolut	in Proz.		
8	W.	100	130	30	30	0,05	p. o. 1½ Stunden
9	Ge.	90	130	40	44	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 „ / 2 „
10	Ti.	40	60	20	50	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 „ / 2 „
11	Le.	90	150	60	66	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 „ / 2 „
12	Qu.	70	120	50	71	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. 1 „ / subkut. unmittelbar
13	Eu.	60	110	50	83	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. 1 Stunde / subkut. unmittelbar
14	Hu.	70	140	70	100	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 Stunde / 2 „
15	St.	70	140	70	100	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 „ / 2 „
16	Pu.	90	180	90	100	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. 1 Stunde / subkut. unmittelbar
17	Ja.	60	120	60	100	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. { 1 Stunde / 2 „
18	M.	30	70	40	130	0,05	subkut. unmittelbar
19	Hen.	50	130	80	160	0,05	subkut. unmittelbar
20	Fel.	70	200	130	185	0,1 { 0,05 / 0,05	sub- { 1½ Stunde / kut. { ½ „
21	Pi.	20	90	70	350	0,1 { 0,05 / 0,05	p. o. 1 „ / subkut. unmittelbar

St. = Standardversuch. E. = Ephedrinversuch.

Erläuterungen zu den Kurven.

Auf der Abszisse ist die Zeit in Abständen von 10 Minuten eingetragen.

Auf der Ordinate — *oberhalb* des Nullstriches Titrationswerte für freie bzw. Gesamtazidität in Mengen der 1/10 n-Natronlauge und für Gesamtchlor in Mengen des 1/10 n $AgNO_3$ ausgedrückt.

Die freie Säure wird *ausgezogen* ————————

die Gesamtazidität *gestrichelt* — — — — — —

und das Gesamtchlor *punktiert* . . . . . aufgetragen.

Unterhalb des Nullstriches werden die Werte für den reinen Magensaft aus den Titrationswerten und der Verdünnung (kolorimetrisch bestimmt) berechnet eingetragen.

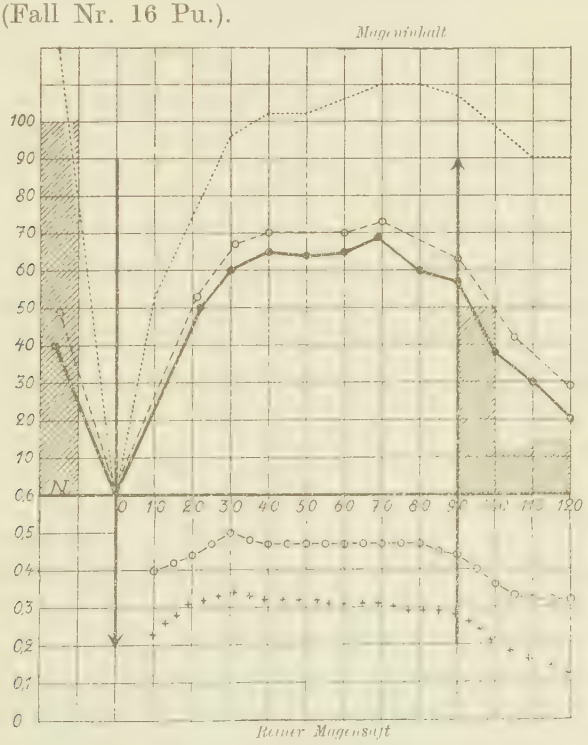
HCl-Konzentration in Prozenten + + + + + +

Gesamtchlorkonzentration in Prozenten 0 — 0 — 0 — 0 — 0 —

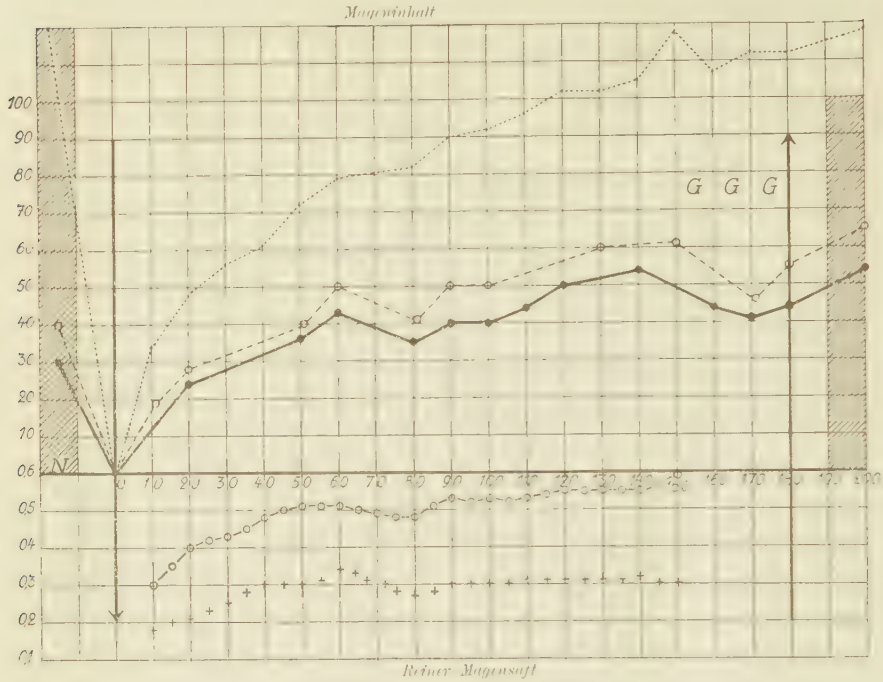
Die gestrichelten Säulen geben die Menge des Nüchternsaftes und der Nachsekretion an.

Schwarze Pfeile bedeuten den Zeitpunkt des Einführens des Alkoholprobefrühstücks ↓ und seiner Entleerung ins Duodenum ↑.
G bedeutet Gallenrückfluß.

Nun sehen wir, daß die normale Entleerungszeit (Fälle 12, 13, 14, 15 und 17) um 70—100%, ja darüber hinaus im Fall 20 um 185% verlängert wird (Fall Nr. 20 Fel. bekam als einziger 0,1 g Ephedrin *subkutan* und zeigt die stärkste Wirkung in der Gruppe der Fälle mit normaler Entleerungszeit). Die Fälle mit Entleerungsbeschleunigung im Standardversuch (Nr. 18, 19 und 21) zeigen noch höhere prozentuelle Verzögerung (130%, 160%, ja 350%). Fall Nr. 10, der nur 50% Entleerungsverzögerung aufweist, bekam als einziger in dieser Gruppe sein Medikament nur *per os*. Schließlich die Fälle mit von Hause aus etwas verzögerten Entleerung (90—100 Minuten) zeigen auch die kleinste prozentuelle Entleerungsverzögerung im Ephedrinversuch (Fall Nr. 8 — 30%, Fall 9 — 44%, Fall 11 — 66% und nur Fall 16 — 100%). Es sei noch erwähnt, daß die geringste Verzögerung (30%) Fall Nr. 8 aufweist, der nur 0,05 Ephedrin per os und das anderthalb Stunden vor dem APF_{β} bekommen hat. Zur Illustration dienen die Kurven Nr. 1 und I E (Fall Nr. 16 Pu.).



Kurve 1. Fall 16. Pu. Standardversuch.



Kurve 1 E. Fall 16. Pu. Ephedrinversuch.

Wir sahen nun, daß die *Entleerungsverzögerung konstant nachzuweisen ist* und daß sie in einer gewissen Abhängigkeit von der ursprünglichen Entleerungszeit steht. Es ist nicht so, daß Ephedrin die Entleerungszeit um ein Bestimmtes verlangert (s. Tabelle I, Rubrik der absoluten Zahlen der Verzögerung), sondern daß es bei jedem Magen individuell die motorische Leistung ändert. Zweitens zeigt uns die Tabelle, daß durch verschiedenen Dosierungs- und Applikationsmodus wir die Wirkung abstufen können, daß subkutane Gaben wirksamer sind als die peroralen und die Menge des Mittels auch eine Rolle bei der Wirkungsstärke spielt.

Wenden wir uns nun zum Verlauf der *Aziditätskurven*. Zur Orientierung dient Tabelle II. Es ist sehr schwierig, die Auswirkung eines Mittels auf irgendeinen Vorgang tabellarisch festzuhalten. Es können ja nur die Gipfelwerte verglichen werden. Die Kurven geben die Verhältnisse viel klarer und eindeutiger wieder. Hier sind aus technischen Gründen nur Beispiele aus unserem Kurvenmaterial wiedergegeben.

Aus der Tabelle II sehen wir, daß 6 Fälle eine Erhöhung und 8 Fälle eine Erniedrigung des Aziditätsgipfels im Ephedrinversuch

zeigen. Dabei übersteigt die Erhöhung in den meisten Fällen die Grenze von 10 Titrationseinheiten nicht. Es sind noch Schwankungen, die in den Bereich der Normalversuche fallen. In 2 Fällen (Nr. 11 Le. und Nr. 13 Eu.) gewinnt man den Eindruck, daß hier die Aziditätserhöhung durch vorher stattgehabten Gallenrückfluß hervorgerufen ist. In den anderen Fällen verlaufen die Kurven fast gleich, ja vielleicht etwas niedriger im Ephedrinversuch, als im Standardversuch, um kurz vor der Entleerung ihren Gipfelwert zu erreichen.

Tabelle II.

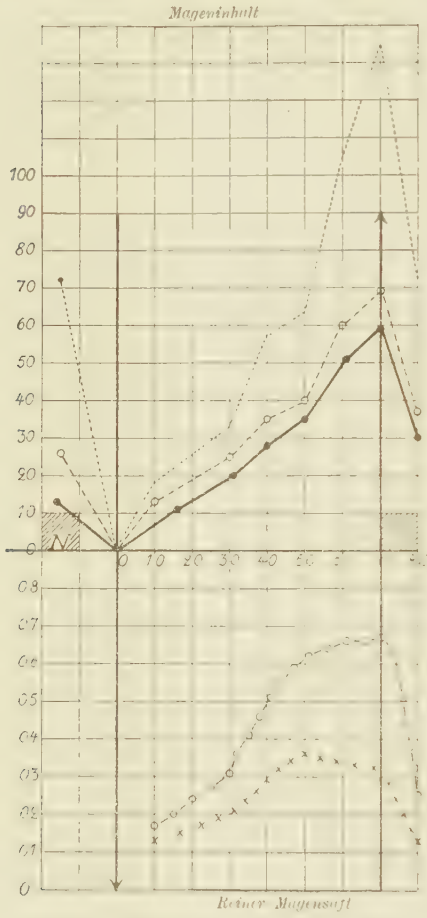
Azidität des Mageninhaltes.

Nr.	Name	Aziditätsgipfelwert im Mageninhalt		
		St.	E.	
8	W.	40	50	+
10	Ti.	80	94	+
11	Le.	52	60	+
13	Eu.	85	94	+
18	M.	80	90	+
19	Hen.	70	80	+
14	Hu.	88	84	=
16	Pu.	72	61	—
17	Ja.	93	70	—
21	Pi.	60	51	—
9	Ge.	65	20	— —
12	Qu.	80	44	— —
15	St.	66	25	— —
20	Fel.	74	35	— —

St. = Standardversuch.
E. = Ephedrinversuch.
+ Erhöhung
— Senkung
— — starke Senkung
= gleichbleibend
} der Aziditätswerte im Ephedrinversuch.

Die Fälle mit erniedrigter Azidität lassen sich wiederum in zwei Typen teilen. Die einen zeigen ganz ähnliche Schwankungen um 10—15 Titrationseinheiten herum (s. Kurve Nr. 1 und I E, Fall Nr. 16 Pu.). Die anderen (Tabelle II unterhalb des Striches) zeigen im Ephedrinversuch solche Aziditätssenkungen, die keineswegs im Normalbereich liegen. Wenn wir die Kurven dieser Fälle uns ansehen, so fällt sofort auf, daß sie im Standardversuch und im Ephedrinversuch ganz verschieden verlaufen, daß außer der Entleerungsverzögerung die starke Abflachung der Aziditätskurven ihnen ein charakteristisches Gepräge verleiht. Die Erklärung dieser Tatsachen ist in der HCl-Konzentrationskurve des reinen Magen-

saftes zu suchen. In dem Fall Nr. 16 Pu. (Kurve Nr. 1 und I E.) ist die HCl-Konzentration nach Ephedringabe unverändert geblieben. Im Falle Nr. 12 Qu. (Kurve 2 und 2 E.), der als Beispiel für die zweite Gruppe mit stärkster Abflachung der Aziditätskurven im Mageninhalt gilt, ist auch die HCl-Konzentration im reinen Magensaft beträchtlich gesunken, von 0,356% auf 0,212% im Gipfelwert.

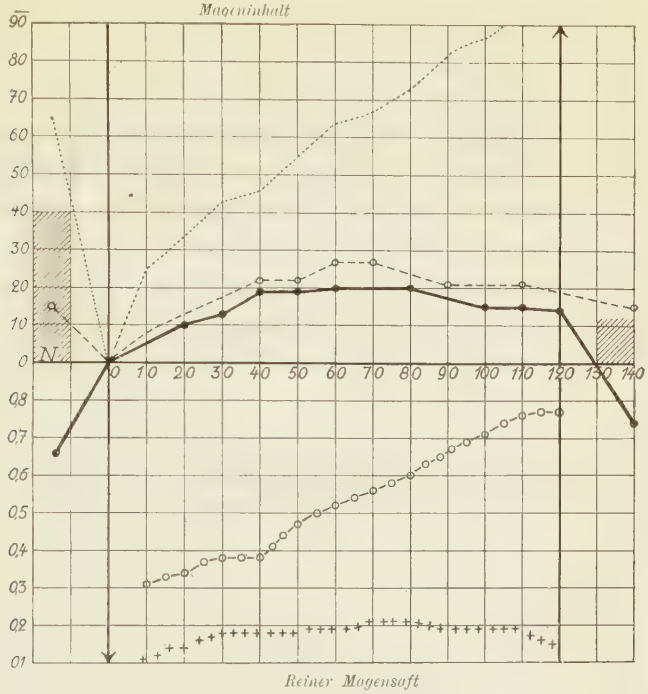


Kurve 2. Fall 12. Qu. Standardversuch.

Die Erklärung des Sachverhalts ist nun gegeben. Die starke Entleerungsverzögerung, welche das Ephedrin am Magen bewirkt, verursacht Aziditätskurven des Mageninhaltes, die flacher verlaufen und an eine Aziditätssenkung des Magensaftes denken lassen. Die meisten Fälle zeigen aber keine Konzentrationsänderung der HCl im reinen Magensaft und so verstehen wir, daß die Veränderung der Aziditätskurven nur eine „scheinbare" durch Motilitätsverhältnisse vorgetäuschte ist. Nur ganz wenige Fälle zeigen eine „echte" Konzentrationserniedrigung im reinen Magensaft. Diese Fälle sind durch ihre sehr starke (30—45 Titrationseinheiten) Erniedrigung der Aziditätswerte im Mageninhalt charakterisiert. In dieser Aziditätssenkung kommen zwei Momente zum Ausdruck, die Motilitätshemmung und die Erniedrigung der HCl-Konzentration des reinen Magensaftes.

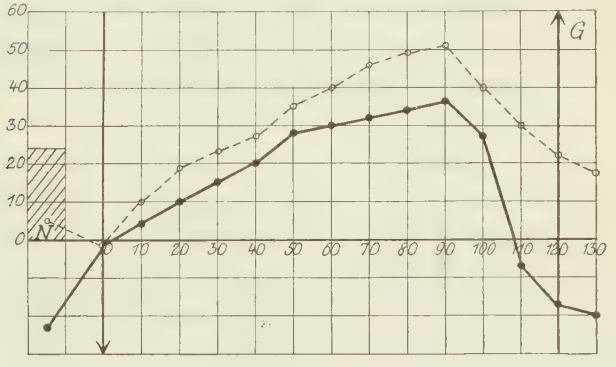
Zum Vergleich wollen wir hier eine Digitaliskurve bringen. Aus großem Material der mit Digitalis behandelten Patienten haben wir einen beliebigen Fall herausgegriffen, der gerade während unserer Ephedrinversuche auf der Station lag. Die Entleerungszeit

eines atonisch-ptotischen Magens (röntgenologisch festgestellt) wird von 130 Minuten auf eine Normalzeit von 70 Minuten verkürzt. Die Aziditätskurve ist wenig beinflußt worden. Nur die

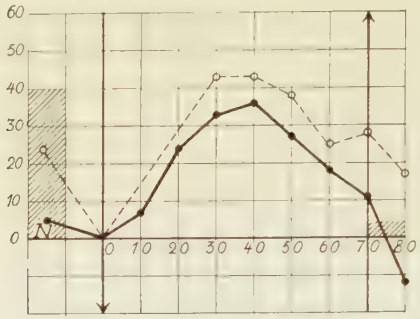


Kurve 2 E. Fall 12. Qu. Ephedrinversuch.

Anazidität des Nüchternsaftes hat Werten von + 6 für freie Säure und 22 für die Gesamtazidität Platz gemacht. Diese Kurve bietet genau ein spiegelbildliches Verhalten gegenüber den Ephedrinkurven (Fall 22 Kr., Kurve Nr. 3 und 3 D.).



Kurve 3. Fall 22. Kr. Standardversuch.



Kurve 3 D. Fall 22. Kr. Digitalisversuch.

b) *Gesamtchloride.*

Die Bestimmung des Gesamtchlorgehaltes im Mageninhalt hat in der letzten Zeit allgemeines Interesse gewonnen (*Strauß* zit. nach *Steinitz, Heilmeyer, Holler* u. a.). Man wollte eine neue Einteilung der Achylien schaffen und prognostische Schlüsse bei Carcinoma ventriculi ziehen können (*Wiener, Wönckhaus*). Vor allen Dingen interessierte aber die Chlorbestimmung vom Standpunkte der Erforschung des physiologischen Sekretionsmechanismus aus.

Es stehen sich dabei zwei Auffassungen gegenüber. Die ältere, von *Pawlow* und *Heidenhain* begründet, durch die neueren Arbeiten von *Boldyreff* und *Bolton* ausgebaut, besteht auf einer Konzentrationskonstanz der sezernierten Salzsäure im Magen. Das Schwanken der Werte für Salzsäure und Neutralchloride bei weitgehender Konstanz der Gesamtchloride im Magensaft der Fistelhunde und bei Patienten mit Ösophagusstenose und Magenfistel (*Umber, Kaznelson* u. a.) wurde durch Neutralisationsvorgänge erklärt. Als Neutralisationsflüssigkeit kam, außer dem Speichel und Magenschleim, in erster Linie Duodenalrückfluß in Betracht (*Markoff*). Deshalb betrachtet *Bolton* die Chlorwerte als Maß für den Pylorustonus und russische Autoren (*Krjukow* und *Kassirskyi, Mirkin, Mogilewsky* und *Rabinowitsch*) wollen auf Grund der Chlorbestimmungen ein Bild über den Zustand des Pylorus bekommen. Wenn die Aziditätskurven ihnen Aufschluß über die sekretorische Tätigkeit des Magens liefern, so wollen sie aus den Chloridkurven seine motorische Funktion bestimmen.

Die andere Auffassung wurde von *Rosemann* ausgesprochen. Die Magenschleimhaut kann einen Saft von in weiten Grenzen schwankender HCl-Konzentration liefern in direkter Abhängigkeit von dem Nahrungsreiz und vom funktionellen Zustand der Drüsenzelle. Außerdem aber scheidet sie unzerlegte Chloride ab. „Die Chlorabscheidung und Säureabspaltung sind zwei wirklich getrennte Zellfunktionen, von denen die Chlorabscheidung aus dem Blute die einfachere, weniger schwierigere darstellt, während die Säureabspaltung einen viel größeren Energieaufwand der Zelle erfordert" (*Heilmeyer*). Diesen Standpunkt vertreten auch *Katsch,*

Holler und *Steinitz*. Daraus gewinnt die Chlorbestimmung eine ganz neue Bedeutung. „Das Verhältnis der im Magensaft abgesonderten Salzsäure zu den daneben vorhandenen unzersetzten Chloralkalien kann als Maßstab dienen für die Größe der Sekretionsenergie der Zelle" schreibt *Rosemann*.

Zahlreiche Untersuchungen zeigten, daß der Duodenalrückfluß als Neutralisationsfaktor keine oder eine sehr begrenzte Rolle spielen kann (*Bonem* und *Eggert*). *Holler*, *Blöch* und *Wecsler* haben nachgewiesen, daß der Gallenrückfluß eher eine Anregung der HCl-Absonderung darstellt und einen sehr raschen Ausgleich, ja Anstieg der Kurve bedingt. Für Magenschleim liegen von *Heilmeyer* Untersuchungen vor, die beweisen, daß dieser Faktor praktisch so gut wie keine Rolle bei der Senkung der HCl-Werte spielt. Die Richtigkeit der *Rosemann*schen Auffassung wurde nun doch durch neue Tatsachen bestärkt. „Säure- und Chlorkurven lassen sich pharmakologisch verschieden beeinflussen" (*Steinitz*). *Katsch* und *Kalk* und dann *Kalk* und *Siebert* sahen nach Bellafolin- und Atropingaben eine weitgehende Unabhängigkeit in der Beeinflussung der Gesamtchloride und der Azidität. Die Chlorkurven erfahren einen Anstieg in der meisten Anzahl der Fälle, auch wenn die Azidität eine erhebliche Senkung aufweist. Dasselbe beobachtete *Holler* bei Vakzineurininjektionen. Auch Histamin beeinflußt die Chlorkurven in ganz anderem Maße als die HCl-Sekretion (*Mahler* und *Stary*, *Delhougne*). „Ohne eine Annahme der Chloridsekretion sind diese Beobachtungen nicht zu erklären" meint *Steinitz*. Unsere Ephedrinversuche bestätigen voll diese Tatsache.

Betrachten wir nun die Tabelle III, so sehen wir, daß im Mageninhalt die Titrationszahlen für Gesamtchlor im Standardversuch und im Ephedrinversuch gleich bleiben, nur der Fall Nr. 12 Qu. zeigt eine Senkung des Gipfelwertes von 130 auf 100. Dagegen erfährt der Chlorkonzentrationsgipfel im reinen Magensaft durchweg eine starke Erhöhung, was aus den Nachsekretionswerten schon zu vermuten war. Dieselbe Entleerungsverzögerung, welche das Absinken der Säurewerte vortäuschte, bewirkt das Gleichbleiben der Chlorwerte im Mageninhalt, indem es tatsächlich zu bedeutender Erhöhung der Gesamtchlorkonzentration im reinen Magensaft kommt. Hier tritt nochmals mit großer Anschaulichkeit die Bedeutung zutage, welche die Konzentrationsbestimmung der HCl, wie der Gesamtchloride im reinen Magensaft zur Erforschung der tatsächlichen Verhältnisse der Magenarbeit hat.

Während die HCl-Konzentration im reinen Magensaft, wie wir oben sahen, durch Ephedrin meistens unbeeinflußt bleibt oder erniedrigt wird, erfährt die Gesamtchlorkonzentration durchweg eine Erhöhung. Es sei auf die Kurven Nr. 1 und 1 E (Fall Nr. 16 Pu.) und Nr. 2 und 2 E (Fall 12 Qu.) verwiesen. Zur größeren Anschaulichkeit bringe ich hier noch eine Kurve, welche die Verhältnisse

im *reinen Magensaft* illustriert. Man sieht, wie im Fall Nr. 12 Qu. (Kurve 4) die HCl-Konzentrationskurve stark abgeflacht wird. Die Gesamtchlorkonzentrationskurve geht aber nach Ephedringabe in die Höhe.

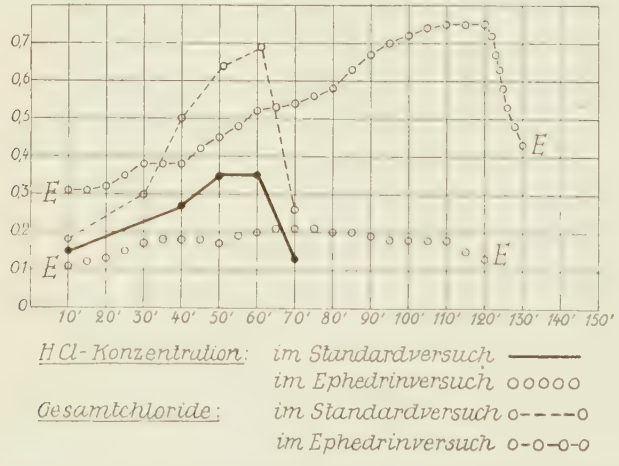
Tabelle III.

Chlorwerte im Mageninhalt und Magensaft.

Nr.	Name	Chlortitrationswerte im *Mageninhalt* Gipfelwert			Qualitativer *Chlorindex* nach Holler		
		St.	E.		St.	E.	
6.	Ta.	120	118	=	82 %	80 %	—
12.	Qu.	130	100	—	75 %	45 %	—
16.	Pu.	110	108	=	70 %	64 %	—
17.	Ja.	138	136	=	79 %	68 %	—
21.	Pi.	110	108	=	66 %	51 %	—

Nr.	Name	Chlortitrationswerte in der *Nachsekretion* Gipfelwert			Chlorkonzentration im *reinen Magensaft* Gipfelwert		
		St.	E.		St.	E.	
6.	Ta.	110	128	+	0,54	0,59	+
12.	Qu.	70	125	+	0,66	0,71	+
16.	Pu.	110	118	+	0,50	0,61	+
17.	Ja.	128	140	+	0,56	0,77	+
21.	Pi.	104	112	+	0,44	0,52	+

St. = Standardversuch; E. = Ephedrinversuch; + Erhöhung; — Senkung der Werte im Ephedrinversuch; = gleichbleibend.



Kurve 4. Fall 12. Qu. (HCl-Konzentration und Gesamtchloride im reinen Magensaft.)

Da das Gesamtchlor eine Summe des Säurechlors und der Neutralchloride darstellt und die eine Komponente (das Säurechlor) gleich bleibt oder auch kleiner wird, so muß die andere Komponente (die Neutralchloride) beträchtlich gestiegen sein und das kann nur auf dem Wege der Sekretion und nicht durch Neutralisationsvorgänge geschehen.

Sehr eindrucksvoll kommt das Auseinandergehen der Gesamtchlor- und Aziditätskurven auch im Chlorindex nach *Holler* zutage. Unter Chlorindex versteht *Holler* den Gehalt des Gesamtchlors an Säurechlor in Prozent ausgedrückt. Der „qualitative Chlorindex ist immer durch den höchsten Prozentwert gegeben, den wir im Laufe einer fraktionierten Magenausheberung nach einem chlorfreien Probefrühstück in den fortlaufend entnommenen Mageninhaltsproben zu ermitteln vermögen" (*Holler, Blöch* und *Wecsler*).

Aus der Tabelle III ist zu ersehen, wie die qualitativen Chlorindices ausnahmslos eine Erniedrigung zeigen, der Anteil des Säurechlors am Gesamtchlor ist kleiner geworden und, wie wir oben gesehen haben, geschieht das durch Erhöhung der Neutralchloridsekretion ohne wesentliche Veränderung der HCl-Konzentration, außer dem Fall Nr. 12 Qu., der beides aufweist; Erniedrigung der Säurekonzentration und maximale Erhöhung der Neutralchloridsekretion. „Nur die ungleichmäßige Verschiebung der beiden Grundfaktoren vermag den Endwert zu ändern; ein gleichmäßiges Ansprechen der Gesamtchlor- *und* der Salzsäuresekretion läßt den Chlorindex unberührt", schreiben *Stary* und *Mahler*. Die Analyse unserer Tabellen bestätigt voll diesen Satz.

Werte, welche das Gesamtchlor nach Ephedrin erreicht, sind sehr hoch und liegen an der obersten Grenze der überhaupt beobachteten Gesamtchlorwerte. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß es sich bei uns meistens um Fälle mit Hyperazidität und ausgesprochener Hyperchlorhydrie im Standardversuch handelt. Unsere Werte passen mit denen von *Katsch* und *Kalk* am besten zusammen und sind etwas höher als diejenigen von *Steinitz* und *Holler*. Zahlen, welche *Wönckhaus* angibt, mit 0,11 g-% bei Normalen und 0,20 g-% im Mittel bei Ulkuskranken sind nach 20 (!) Minuten nach Einführung des Alkoholprobetrunkes erhoben und sind wohl als niedrigste Werte für den betreffenden Magen zu deuten, da sie gerade in die Zeit der „negativen Chlorschwankung" nach *Stary* und *Mahler* fallen. *Wiener*, der im allgemeinen bei Normalfällen nicht über 0,44 g-% angibt, findet bei Karzinomkranken Zahlen bis zu 0,59 g-%. Unsere Werte im Standardversuch stimmen auch mit denen *Heilmeyers* gut überein. Im

Ephedrinversuch übersteigen sie im Falle Nr. 12 Qu. und Nr. 17 Ja. mit 0,77 g-% alle angegebenen Werte, außer einer oder zwei Extremzahlen von *Katsch* und *Kalk*.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß in allen diesen Fällen, in denen eine kolorimetrische Bestimmung der Verdünnung vorgenommen wurde, jede Gallenbeimengung ausgeschlossen ist. Der leichteste grüne Schimmer, der in der blaugefärbten Flüssigkeit ohne weiteres gar nicht auffallen braucht, macht im Autenrieth-Kolorimeter jeden Vergleich mit der Standardlösung unmöglich. Die Chlorvermehrung ist sicher nicht auf die Kosten des Duodenalrückflusses zu stellen.

Die Deutung dieser extremen Chlorkonzentrationserhöhung ist nicht ohne weiteres möglich, wissen wir doch, daß die Sekretion des Magens „im Dienste der Säurebasenregulation des Blutes steht. Sie bildet einen Teil jener Vorgänge, die das Säurebasengleichgewicht durch Verschiebungen des Verhältnisses des Chlorions zum Natriumion beherrschen" (*Heilmeyer*). Unsere Untersuchungen des Urin-pH und CO_2-Spannung im Blut haben keine eindeutigen Resultate ergeben und sind noch weiter zu verfolgen. Daß Sympathikusreizung, und als solche müssen wir doch die Ephedrinwirkung ansehen, eine Ionenverschiebung im Blut nach der sauren Seite hin bewirkt, ist bekannt. Ob dabei die Natriumionen in Form von Neutralchloriden in den Magen ausgeschüttet werden, ist in weiteren Untersuchungen zu entscheiden. Es sei hier nur erwähnt, daß auch nach *Katsch* und *Kalk* die Magensekretion „nicht nur Magenvorgang ist". Auch *Holler* und *Steinitz* haben neuerdings auf die Bedeutung der extraventrikulären Vorgänge für die Chloridsekretion ausdrücklich hingewiesen.

c) *Gallenrückfluß.*

Wie aus einzelnen Kurven zu ersehen ist, tritt der Gallenrückfluß im Ephedrinversuch dem Standardversuch gegenüber etwas stärker und öfter ein und zwar am Ende der Sekretionsperiode kurz vor der Entleerung des APF. Wollte man aber den Gallenrückfluß für die Aziditätssenkung verantwortlich machen, so sehen wir, daß in den Fällen, wo die Aziditätssenkung besonders ausgesprochen war, jede Gallenbeimengung fehlt, daß aber im Fall Nr. 13 Eu., wo eine extreme Gallenrückflußvermehrung (fast in jeder Portion) sich geltend macht, die Aziditätswerte im Ephedrinversuch sogar höher liegen, was mit der sekretionserregenden Wirkung der Galle gut zu erklären wäre.

Wir haben keinen Grund anzunehmen, daß bei Gallenrückflußvermehrung im Ephedrinversuch es sich um Offenstehen des Pylorus handelt. Wissen wir doch, daß Reizung des Sympathikus einen Pylorusschluß herbeiführt. Auch das regelmäßige Auftreten des Gallenrückflusses kurz vor der Entleerung des APF spricht gegen das Offenstehen des Pylorus. Nach *Boldyreffs* Untersuchungen wissen wir, daß der Gallenrückfluß zu den physiologischen Vorgängen des Verdauungsablaufes gehört und daß er eine gewisse Periodizität aufweist. Tritt diese Erscheinung nach Ephedringaben etwas stärker zutage, so ist das eher in Abhängigkeit von der ganz enormen Entleerungsverzögerung zu setzen oder vielleicht auf Lösung der Spasmen zu beziehen. Ist doch bekannt, daß die „vagotonischen" Mägen mit Neigung zur Spasmenbildung viel seltener und weniger Gallenrückfluß zeigen, als die normalen. Wird der Spasmus durch Ephedrin gelöst, so erscheint Galle öfter im Mageninhalt.

V. Röntgenologische Befunde.

Zur Kontrolle unserer mittels Magenausheberung gewonnenen Resultate haben wir die Röntgenuntersuchung[1]) in 4 Fällen durchgeführt. Nach der ersten Breipassage ließen wir 2—4 Tage vergehen, bis der Darm ganz leer war und wiederholten die Breifüllung mit gleichzeitiger Ephedringabe. Es sei hier eine Aufnahmeserie wiedergegeben, die der Fall Nr. 27 Ur. bietet. Andere Versuche ergaben genau dieselben Verhältnisse.

Fall Nr. 27 Ur.

Es wurde am 3. Juli 1928 die übliche Breipassage vorgenommen und Röntgenbilder sofort, eine, zwei und dreieinhalb Stunden nach Breifüllung angefertigt.

Am 5. Juli 1928 wurde nach Breifüllung zu derselben Stunde zunächst am Röntgenschirm genau wie bei dem ersten Versuch eine Zeitlang beobachtet, dann Durchleuchtungen und Aufnahmen in denselben Abständen gemacht. Nach der Breifüllung und vollkommener Entfaltung des Magens bekam der Patient eine subkutane Injektion von 0,05 g Ephedrin.

Nach ½—1 Minute beobachteten wir am Röntgenschirm eine gewaltige Zunahme des Tonus und Peristaltik des Magens. Wir sahen tiefe Abschnürungen, die ziemlich weit oben begannen und sehr schnell bis zum Antrum fortschritten. Die Entleerung setzte auch viel schneller ein und war viel stärker. Nach einer Viertelstunde war auch deutlich viel mehr Brei im Duodenum als bei der ersten Durchleuchtung. Die Unterschiede

[1]) Sämtliche Röntgendurchleuchtungen und Aufnahmen wurden in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. *A. de Veer* ausgeführt, wofür ich ihm hier meinen Dank ausspreche.

sind sehr deutlich auf der Abb. 1 und 1E zu sehen. Der mit Ephedrin behandelte Magen zeigt auf Abb. 1E eine beträchtliche Tonussteigerung und stärkere peristaltische Wellen dem unbehandelten gegenüber (Abb. 1). Die Aufnahme ist 2—3 Minuten nach der Ephedrinspritze gemacht.

Abb. 1.

Abb. 1E.

Sofort nach der Breifüllung.

Diese Erregung des Magens, die peristaltische Unruhe dauert 8 bis 10 Minuten und klingt allmählich ab, indem sie einer Erschlaffung und ganz träger Peristaltik Platz macht. Die Entleerung vollzieht sich dann nur ganz langsam.

Die Aufnahme nach einer Stunde (Abb. 2E) zeigt den Magen noch fast vollständig mit Brei gefüllt, lediglich die oberen Dünndarmpartien

Abb. 2.

Abb. 2E.

Nach 1 Stunde.

beginnen sich zu entfalten. Demgegenüber ist der unbehandelte Magen (Abb. 2) zur Hälfte entleert, auch die Dünndarmfüllung ist eine viel ausgiebigere. Nun bekam der Patient noch 0,05 Ephedrin per os, um auf die bei unseren Ausheberungsversuchen übliche Dosis von 0,1 g zu kommen. Nach einer weiteren Stunde, also 2 Stunden nach der Breifüllung, zeigt der Ephedrinmagen (Abb. 3E) noch immer einen beträchtlichen Breirest

und der Dünndarm eine mäßige Füllung. Auf der entsprechenden Aufnahme ohne Ephedrin (Abb. 3) sehen wir nur ganz kleine Breimengen im Magen. Dünndarm und Kolon bis zur Flexura lienalis gefüllt.

Abb. 3.

Abb. 3 E.

Nach 2 Stunden.

Schließlich die letzte Aufnahme nach 3¼ Stunden zeigt eine schlaff herunterhängende Magenschale mit etwa ⅓ des Breies gefüllt. Dickdarm noch immer nicht sichtbar (Abb. 4E). In der Parallelaufnahme ohne Ephe-

Abb. 4.

Abb. 4 E.

Nach 3 Stunden.

drin (Abb. 4) Magen ganz leer, Brei im unteren Dünndarm und Dickdarm bis zur Flexura lienalis.

Die Bilder haben unsere Befunde von der stark hemmenden Wirkung des Ephedrins auf die Magenmotilität bestätigt und auch

die Verlangsamung der Darmpassage gezeigt. Wir haben aber auch die kurze Erregungsphase sofort nach Gabe des Mittels, die schon *Pollak* und *Robitschek* beobachtet haben, im Bilde festzuhalten vermocht. Nun haben die Autoren ihre Untersuchungen gerade da abgebrochen, wo die hemmende Wirkung des Mittels einsetzt (übrigens haben sie sich weitere Untersuchungen und Schlüsse vorbehalten). Nach der kurzen 8—10 Minuten dauernden Erregungsphase folgt eine 3—4 Stunden lang anhaltende Hemmungsphase, die uns allein von Wichtigkeit ist. Es ist ja die Bewegungshemmung und Entleerungsverzögerung, die das Bild der Ephedrinwirkung beherrschen und für unser therapeutisches Handeln maßgebend sind. Ohne fortgesetzte Beobachtung am Röntgenschirm nehmen wir die Erregungsphase im Gesamtbild der Ausheberungskurve und der Röntgenaufnahmen überhaupt nicht wahr.

Watanabe, *Podkaminsky* u. a. haben auch bei Adrenalingaben dieselbe kurze Erregungsphase beobachtet. *Watanabe* sucht sie durch die Erregung der „exzitomotorischen" Fasern im Sympathikus zu erklären, die einer Reizung der „depressomotorischen" Fasern Platz macht und in eine langdauernde Hemmung der Bewegung und Herabsetzung des Tonus übergeht. Wie dem auch sei, wirkt Adrenalin auch in dieser Hinsicht dem Ephedrin ganz analog.

Nach Abschluß dieser Arbeit sind „Magenröntgenuntersuchungen in Ephedrinwirkung" von *Scholz* und *Mohos* veröffentlicht worden. Die Autoren haben genau dieselben Feststellungen machen können. Ihre Bilder entsprechen auch genau den unsrigen. Im Gegensatz zu uns aber haben die Autoren die erregende Phase der Ephedrinwirkung nicht beobachten können. Es liegt wohl daran, daß sie ihre Untersuchung 10—15 Minuten nach einer subkutanen Injektion von 0,05 g Ephedrin Merck vorgenommen haben. Somit ist ihnen die erregende Phase, die nicht über 10 Minuten dauert, entgangen. In Übereinstimmung mit den gleichen Ergebnissen konnten die Autoren aus ihren Untersuchungen auch gleiche therapeutische Schlüsse ziehen.

VI. Darmwirkung des Ephedrins.

Im Zusammenhang mit unserem Röntgenbefund, wollen wir über eine Gruppe von Fällen berichten, die zwar außerhalb der Versuchsreihe liegen, unsere Erfahrungen aber erweitern und unterstützen. Es handelt sich um Patienten, deren Diarrhöen durch keine Mittel radikal zu beeinflussen waren und die auf Ephedrindarreichung prompt und günstig reagiert haben.

Zur Illustration sei hier eine Krankengeschichte angeführt.

Der 28jährige Drechslermeister R. kommt in die Klinik am 25. Jan. 1927 wegen profuser Durchfälle, die seit 10 Wochen bestehen. Die Stühle sind „dünn und wässerig", viel Schleim. Auf Blut wurde nicht geachtet. Keine

Schmerzen vor, während oder nach der Defäkation. Kein Fieber. Der zugezogene Arzt behandelte erst mit Tanninspritzen, dann nach rektoskopischer Untersuchung mit Kohle- und Kamillespülungen. Ab und zu vorübergehende Besserung, dann wieder alte Beschwerden. Im Mai/Juni 1926 bestanden ebenfalls Durchfälle mit hohem Fieber und blutigen Stühlen. Patient hat damals einen Diätfehler vermutet. Die Beschwerden sind innerhalb einiger Tage ganz abgeklungen. Weitere Vorgeschichte wie Familienanamnese o. B. *Status praesens:* Lungen, Herz, Nervensystem usw. o. B.

Abdomen: „Trotz der starken und etwas fetten Bauchdecken läßt sich Colon descendens und transversum abtasten. Erster als gartenschlauchähnliches Gebilde, letzterer aus einzelnen Skybala bestehend". Im Blutbild eine Lymphozytose von 45%. Eosinophile 2%. Urin o. B. *Stuhl:* nicht eigentlich durchfällig, jedoch manchmal breiig weich. Fast immer reichlich Schleim und viel Blutbeimengungen. Mikroskopisch: viel Leukozyten im Schleim eingeschlossen, darunter reichlich Eosinophile. *Rektoskopie:* bei 19 cm viel Schleim glasiger Natur mit Blutbeimengungen. Diffuse Rötung, starke Spasmen. *Magenausheberung* nach APF. mit Verweilsonde: Entleerungszeit 80 Minuten. Nüchternsaft 20 ccm, mäßig viel Schleim. Leicht subazide Werte. Gipfelpunkt der Säurekurve bei 18 für freie HCl und 24 Gesamtazidität. *Röntgendiagnose:* Magen etwas atonisch. Hochgradige spastische Obstipation. Nach 72 Stunden Darm noch nicht leer.

Therapie: Bettruhe und entsprechende Diät. Patient wurde mit Papaverin 3mal 0,04 behandelt, bekam Digipurat zur Tonisierung des Magens. Bei stärkeren Blutungen 10 ccm Kalziumchlorat. intravenös. Zum Schluß 3mal 0,5 mg Eumydrin, Spezialnormacol, Adsorgan und Kieselsäure 3mal täglich. Erst nach etwa 7wöchiger Behandlung konnte er mit Kost- und Medikationsverordnung als gebessert entlassen werden.

Am 7. Mai 1928 erneute Aufnahme. Ein ganzes Jahr ging es dem Patienten leidlich. Seit etwa 5 Wochen die alten Beschwerden. Dünne flüssige, schleimige Stühle mit Blutbeimengungen. Atropin, das Patient schon zu Hause reichlich genommen hatte, bringt keine Besserung. Status idem. *Stuhl:* Benzidin ++ (bei fleischfreier Nahrung). Viel Schleim. *Viel Eosinophile. Rektoskopie:* gegenüber der Untersuchung 1927 wesentliche Verschlimmerung. Zusammenhängende granulierende Flächen mit weniger Schleim, außerdem Rötung. Blutstreifen. *Therapie:* Bettruhe, Diät. 3mal täglich eine Tablette Atropaverin. — Keine Besserung.

Am 13. Mai 1928 nach einer Woche Aufenthalt in der Klinik 3mal täglich ½ Tablette Ephedrin à 0,05. Der Befund ändert sich schlagartig. Schon am nächsten Tage ist der Stuhl geformt, von normaler Beschaffenheit, kein Blut, keine Schleimbeimengungen. Patient fühlt sich äußerst wohl. Seitdem nur noch eine Stuhlentleerung täglich. Schleim und Blut wurden nie mehr beobachtet. Am 25. Mai 1928 ergab die Rektoskopie außer einer ganz geringen Rötung völlig normalen Befund. Am 26. Mai 1928 geheilt entlassen.

Der Fall liegt ganz eindeutig. Es handelt sich um eine *Colitis nervosa* (auch Asthma abdominale genannt), die wohl eine Vagus-

neurose darstellt und mit hochgradiger spastischer Obstipation nicht selten vergesellschaftet ist. Ebenso wie beim Asthma bronchiale bringt hier Ephedrin eine prompte Beseitigung der Beschwerden.

Bei der ersten Aufnahme wurde zwar die Besserung mit Atropin erreicht, es dauerte aber wochenlang bis die Blutbeimengungen aufhörten und der Stuhl geformt abgesetzt wurde. Immer wieder sehen wir in der Fieberkurve nach einigen Tagen Besserung Durchfälle oder Blut im Stuhl vermerkt. Bei der zweiten Erkrankung vermochte Atropin eine Besserung überhaupt nicht herbeizuführen. Ephedrin aber wirkt prompt und anhaltend. Wir wissen ja, daß es auch Ulkusfälle gibt, die auf Atropin gar nicht oder ganz ungenügend reagieren. Welche Gleichgewichtsstörungen im vegetativen Nervensystem dabei im Spiele sind, ist noch ungeklärt. Der Wirkungsmechanismus des Ephedrins in diesem Fall ist klar. Durch Sympathikusreizung wird die Darmperistaltik hochgradig gehemmt und die Spasmen aufgehoben, wie ja unsere Röntgenuntersuchungen gezeigt haben. Der Darm, der unter der Herrschaft des Vagus arbeitete, wird durch die Reizung des Antagonisten in normale Verhältnisse gebracht.

Wir verfügen über viele solche Beobachtungen, die alle ähnliche Erfolge zeigten.

VII. Schlußbetrachtungen.

In Übereinstimmung mit den meisten tierexperimentellen Forschungen, haben unsere Versuche die vorwiegend sympathikotrope Wirkung des Ephedrins auf den Magen-Darmtraktus bestätigt.

1. Ephedrin verursacht eine Hemmung der Motilität mit starker Entleerungsverzögerung des Magens und Verlangsamung der Darmpassage.

   Unmittelbar nach der Darreichung des Medikamentes kann man eine 8—10 Minuten dauernde kurze Erregungsphase des Magens am Röntgenschirm beobachten.

   Die Dauer der Hemmungsphase beträgt 3—4 Stunden.
2. Die Azidität des Magensaftes wird in den meisten Fällen nicht wesentlich verändert und wenn überhaupt, dann im Sinne einer Herabsetzung.
3. Die Konzentration der abgesonderten Neutralchloride wird durch Ephedrin erhöht.

Es ist weder bekannt, welche Zellen der Magenschleimhaut

für die Neutralchloridsekretion verantwortlich zu machen sind, noch der Innervationsmechanismus dieser Magenfunktion geklärt. Bemerkenswert ist aber, daß auch Atropindarreichungen eine Steigerung der Neutralchloridsekretion hervorrufen, wie *Kalk* und *Siebert* gezeigt haben. Darum scheint uns die Annahme, daß der Sympathikus für diese Steigerung verantwortlich zu machen ist, berechtigt.

Die Atropinwirkung kann überhaupt der Ephedrinwirkung ähnlich, oft sogar gleich sein. Der Wirkungsmechanismus aber der beiden ist verschieden. Beide Gifte geben dem Sympathikus überwiegenden Einfluß auf den Magendarmkanal; das eine aber (Atropin) durch Lähmung des Vagus, das andere (Ephedrin) durch Erhöhung des Tonus im sympathischen System selbst.

Da wir aber in der Mehrzahl der Fälle nicht ohne weiteres entscheiden können, ob hier die Hebung des Tonus im Sympathikusgebiet oder die Herabsetzung des Vagustonus angezeigt ist, muß vorerst nur tastend und forschend, unablässig beobachtend und bewertend, aus dem gemeinsamen Indikationsgebiet im Einzelfalle dem einen oder dem anderen Mittel der Vorzug gegeben werden. Vielleicht wird sich die Kombinationstherapie als besonders fruchtbar erweisen.

Sehen aber *Westphal* und *Katsch* in der Atropintherapie ein Mittel für die „Umstimmung der Innervation und Behebung der vegetativen Korrelationsstörungen", so bekommen wir im Ephedrin ein neues Mittel und somit eine neue Möglichkeit, diese Aufgabe individuell und dem Einzelfall angepaßt zu erfüllen.

Somit ist der Ephedrintherapie folgendes Indikationsgebiet eröffnet:

A. *Am Magen.*

1. Funktionelle Magenbeschwerden mit kurzer Entleerungszeit, Hypertonie und Hypermotilität oder auch spastische Zustände mit und ohne Hyperazidität.
2. Ulcera ventriculi und duodeni, die ähnliche sekretorische und motorische Verhältnisse zeigen, besonders die Atropinversager.

B. *Am Darm.*

Hypermotilität abwechselnd mit spastischer Obstipation, „nervöse Durchfälle" (Asthma abdominale, Colitis pseudomembranacea) mit Eosinophilie im Blut und Stuhl.

Diese Arbeit ist im Herbst 1928 abgeschlossen worden, konnte

aber damals aus technischen Gründen nicht veröffentlicht werden. In der Zwischenzeit haben wir unsere Erfahrungen erweitert und erhärtet, unsere experimentellen Ergebnisse sind durch die klinische Praxis voll bestätigt worden. Ephedrin ist uns in der Klinik ein unentbehrliches Mittel zur Behandlung bestimmter Magen- und Darmfunktionsstörungen geworden.

Literaturverzeichnis.

1. *Babkin, B. P.*, Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. 2. Aufl. Berlin 1928. — 2. *Berger, Ebster, Heuer*, M. m. W. 1927. Nr. 31. S. 1317. — 3. *von Bergmann*, M. m. W. 1913. Nr. 4. S. 169. — 4. *Ders.*, Berl. klin. W. 1913. Nr. 51. S. 2374. — 5. *Bickel, A.*, Der nervöse Bewegungsmechanismus des Magendarmkanals. Festschr. zum 75. Geburtstag des Akademikers *J. P. Pawlow*. Leningrad 1924. — 6. *Bolton, Charles*, Brit. med. journ. 1923. Nr. 3268; zit. Kongr. Ztrbl. 1924. Bd. 31. S. 40. — 7. *Bonem* und *Eggert*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1928. Bd. 158. S. 136. — 8. *Chen, K. K.*, und *Schmidt, Carl F.*, The journ. of pharmacology and exp. therapeut. 1925. Vol. XXIV. S. 339. — 9. *Dies.*, The journ. of the Amer. Med. Ass. 1926. Bd. 87. Nr. 11. S. 836. — 10. *Fujii, Michio*, Journ. of orient. med. 1925. Bd. 3. Nr. 1; zit. Ztrbl. f. d. Ophth. 1926. Nd. 16. — 11. *Günsburg, F.*, Virch. Arch. 1891. Nr. 124. S. 75. — 12. *Gutmann*, Fortschr. d. Ther. 1928. Heft 10. S. 317. — 13. *Heilmeyer, Ludwig*, Klinische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Magensekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1925. Bd. 148. S. 273. — 14. *Ders.*, Klin. W. 1926. Nr. 45. S. 2122. — 15. *Heß, O.*, a) M. m. W. 1927. Nr. 13. S. 565. b) M. m. W. 1926. Nr. 41. S. 1691. c) M. m. W. 1926. Nr. 38. S. 1599. — 16. *Holler*, a) Wien. Arch. f. inn. Med. 1925. Bd. 11. S. 251. b) ebenda. 1926. Bd. 12. S. 515. — 17. *Holler, Blöch* und *Wecsler*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1927. Bd. 14. S. 21. — 18. *Holler*, a) Ztschr. f. inn. Med. 1926. Bd. 104. S. 412. b) Wien. Arch. f. inn. Med. 1927. Bd. 14. S. 75. c) Arch. f. Verdkrkh. 1926. Bd. 38. S. 351. d) Ebenda. S. 359. — 19. *Kalk* und *Siebert*, Arch. f. Verdkrkh. 1927. Bd. 40. Heft 5/6. S. 313. — 20. *Katsch, G.*, M. m. W. 1924. Nr. 38. S. 1308. — 21. *Katsch* und *Kalk*, Arch. f. Verdkrkh. 1924. Bd. 32. S. 201. — 22. *Dies.*, Klin. Woch. 1926. Nr. 20. S. 881. — 23. *Kaznelson, H.*, Pflügers Arch. 1907. Bd. 118. S. 327. — 24. *Klee, Ph.*, Der Einfluß der Vagusreizung auf den Ablauf der Verdauungsbewegungen. Pflügers Arch. 1912. Bd. 145. — 25. *Könnecke*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1922. Bd. 28. S. 384 — 26. *Kreitmair*, Klin. Woch. 1926. Nr. 51. S. 2403. — 27. *Krjukow* und *Kassirsky*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. Bd. 44. S. 609. — 28. *Kuroda*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1924. Bd. 39. S. 341. — 29. *Kylin, E.*, Klin. Woch. 1925. Mitteilung 7. S. 260; Mitteilung 8. S. 969; Mitteilung 9. S. 501. — 30. *Mahler* und *Stary*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1927. Bd. 14. — 31. *Markoff*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1927. Bd. 155. S. 129. — 32. *Mirkin, Mogilewsky* und *Rabinowitsch*, Arch. f. Verdkrkh. 1927. Bd. 40. Heft 5/6. S. 393. — 33. *Nagel, A.*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1925. Bd. 110. S. 129. — 34. *Pawlow, J. P.*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — 35. *Podkaminsky*, D. m. W. 1928. Nr. 23. S. 962. — 36. *Pollak, L.*, und *Robitschek, W.*, Wien. klin. Woch. 1926. Nr. 26.

S. 753. — 37. *Pollak, L.*, und *W. Robitschek*, Wien. klin. Woch. 1926. Nr. 22. S. 643. — 38. *Rosemann*, Pflügers Arch. 1907. Bd. 118. S. 467. — 39. *Ders.*, Virchows Arch. 1921. Bd. 229. S. 67. — 40. *Stary* und *Mahler*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1928. Bd. 15. Heft 1. S. 149. — 41. *Steinitz*, Arch. f. Verdkrkh. 1928. Bd. 42. Heft 1/2. S. 57. — 42. *Umber*, Berl. klin. Woch. 1905. Nr. 3. S. 56. — 43. *Veil, W. H.*, und *L. Heilmeyer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1925. Bd. 147. Heft 1/2. S. 23. — 44. *Versinin*, Sibirskyj Arch. teoreticeskoji kliniceskoj mediciny. 1927. Bd. 2. Heft 8—10. S. 705. (russisch). Zit. Ztrbl. 1928. Bd. 49. S. 515. — 45. *Watanabe*, Virch. Arch. 1924. Bd. 251. S. 494. — 46. *Westphal, K.*, und *G. Katsch*, Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913. Bd. 26. S. 391. — 47. *Wiener*, Arch. f. Verdkrkh. 1922. Bd. 30. S. 309. — 48. *Wönckhaus*, Ztschr. f. klin. Med. 1924. Bd. 100. S. 135. — 49. *Veil, W. H.*, D. m. W. 1924. Nr. 16. S. 511 und Nr. 17. S. 532. — 50. *Kreitmair*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927. Bd. 120. S. 189. — 51. *Takacs, L.*, Wien. klin. Woch. 1928, 2. S. 1375. — 52. *Scholz, A.*, und *E. Mohos*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1929. Bd. 40. S. 262.

Lebenslauf

Als Tochter des Kaufmanns Leon Trachtenberg und seiner Ehefrau Rosa, geb. Eliasberg, in Minsk (Rußland) am 19. Oktober 1900 geboren, besuchte ich ein Mädchengymnasium, zunächst in Warschau, dann in Minsk und zum Schluß in Jaroslawl. Im März 1918 bestand ich meine Reifeprüfungen am XI. Gymnasium in Petrograd (jetzt Leningrad). Vom Sommersemester 1918 bis zum Sommersemester 1921 studierte ich Naturwissenschaften an der Universität Petrograd. Im Sommersemester 1923 wurde ich an der Thüringischen Landesuniversität Jena immatrikuliert, bestand daselbst die medizinische Vorprüfung und nach Fertigstellung der Inaugural-Dissertation im Februar 1929 die medizinische Doktorprüfung.